



Fortbildung

Maximale lipidsenkende Therapie – worauf man achten sollte

Prof. Dr. med. Knut Kröger
Klinik für Gefäßmedizin
Helios Klinik Krefeld

Dr. med. Matthias Stratmann
Kardiologische Gemeinschaftspraxis
Kampstraße, Dortmund

Die lipidsenkende Therapie ist seit vielen Jahrzehnten ein fester Bestandteil der Primär-, aber vor allem auch der Sekundärprävention der Atherosklerose und ihrer kardiovaskulären Endpunkte. In den letzten Jahrzehnten hat die Diskussion über die Zielwerte vor allem im Rahmen der Sekundärprävention, d. h. bei bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen, an Fahrt aufgenommen, da sich die Studiendaten zu diesen Zielwerten verhärteten und neue Arzneimittel auf dem Markt gekommen sind, mit denen die Zielwerte bei der Mehrzahl der Patienten* auch erreicht werden können. Vor dem Hintergrund der Entwicklung monoklonaler Antikörper zur PCSK9-Hemmung fordert der gemeinsame Bundesausschuss eine strukturierte Eskalation der lipidsenkenden Therapie, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Um bei dieser strukturierten Eskalation mehr Sicherheit zu haben, sollen die folgenden Fragen diskutiert werden. Wie sieht eine maximale diätetische Lipidsenkung aus und wann ist sie ausgeschöpft? Welche Statine in welcher Dosis müssen eingesetzt werden, um als maximale medikamentöse lipidsenkende Therapie anerkannt zu werden? Welche anderen Lipidsenker müssen mit Statinen kombiniert werden?

* Zur besseren Lesbarkeit kann in Texten das generische Maskulinum verwendet werden. Nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige aller Geschlechter.



Diese Fortbildung und den Fragebogen zur kostenlosen Teilnahme finden Sie online unter www.ni-a.de/cme unter der Rubrik „Allgemeinmedizin“



Die Teilnahme ist bis **XX.XX.2022** möglich.



Ein Arzt berät einen Patienten zu seinem kardiovaskulären Risiko.

Risikostratifizierung

Der erste Schritt eines behandelnden Arztes bei der Beratung seiner Patienten zum kardiovaskulären Risiko ist, den Patienten als kardiovaskulären Risikopatienten zu erkennen und eine Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos vorzunehmen anhand eines Risikokalkulators, wie z.B. des SCORE2-Systems oder anhand bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. manifester Gefäßveränderungen gegebenenfalls in Verbindung mit Risikofaktoren.

Das SCORE-System (Systemische Koronare Risikoevaluation) schätzt das kumulative Zehn-Jahres-Risiko für das erste tödliche atherosklerotische Ereignis ab unabhängig davon, ob es ein Herzinfarkt, Schlaganfall oder andere arterielle Verschlusskrankheit sein wird.¹ Im Mittelpunkt der Zielwertdiskussion steht das LDL-Cholesterin (LDL-C). Nationale und internationale Leitlinien empfehlen eine Senkung des LDL-C bei Patienten mit hohem Risiko auf unter 70 mg/dl und bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko unter 55 mg/dl (Tab. 1).

Die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab, Evolocumab und Inclisiran stellen eine effektive Therapie der Hyperlipoproteinämie dar. In den Zulassungsstudien haben sie die LDL-C im Mittel um 60 mg/dl gesenkt.^{2,3} Daher sind sie eine wirksame Ergänzung der bisherigen therapeutischen Ansätze und ermöglichen es, die Mehrzahl der betroffenen Hochrisikopatienten in den LDL-C-Zielbereich von <70 mg/dl zu senken.

Andererseits ist die Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor mit zirka 6.000€/Jahr kos-

tenintensiv und der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Verordnungseinschränkungen formuliert, die wie folgt lauten:

Alirocumab, Evolocumab und Inclisiran sind nicht verordnungsfähig solange sie mit Mehrkosten im Vergleich mit anderen Lipidsenkern verbunden sind.^{4,5}

Dies gilt nicht für Patienten

- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder
- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von zwölf Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risi-

Risikogruppen	Kriterien	LDL-Cholesterin-Zielwerte
niedriges Risiko	SCORE < 1 %	< 116 mg/dl (3,0 mmol/l)
mittleres Risiko	SCORE ≥ 1 % und < 5 %	< 100 mg/dl (2,6,0 mmol/l)
hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE ≥ 5 % und < 10 % • deutlich erhöhte einzelne Risikofaktoren, besonders Gesamtcholesterin > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), LDL-C > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) oder Blutdruck ≥ 180/110 mmHg • familiäre Hypercholesterinämie ohne andere Haupt-Risikofaktoren • moderate chronische Nierenerkrankung (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) • Diabetes mellitus ohne Endorganschäden mit einer Dauer > 10 Jahre oder anderen zusätzlichen Risikofaktoren 	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l)
sehr hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE ≥ 10 % • atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (klinisch oder Bildgebung) • familiäre Hypercholesterinämie mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung oder einem anderen Hauptrisikofaktor • schwere chronische Nierenerkrankung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) • Diabetes mellitus mit Endorganschäden oder ≥ 3 Haupt-Risikofaktoren, oder früher Beginn eines Typ 1 Diabetes mellitus von langer Dauer (> 20 Jahre) 	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l)

Tab. 1: Risikostratifizierung und Zielwertdefinition (2). Der SCORE gibt das Zehn-Jahres-Risiko für tödliche Ereignisse an. (Quelle: Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41 (1): 111–188.)

kofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamttrisiko familiärer Belastung.

In den Verordnungseinschränkungen der PCSK9-Inhibitoren heißt es ferner: „trotz einer über einen Zeitraum von zwölf Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie“. Vor diesem Hintergrund hat der G-BA mit Beschluss am 15.12.2022 die Feststellung getroffen, dass Bempedonsäure im Vergleich zu Evolocumab, Alirocumab und Inclisiran eine wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit darstellt.⁶ Daher wird die Gruppe der ACL-Hemmer in die Aufzählung der Lipidsenker in Anlage III Nummer 35a bis 35c aufgenommen: „Dieser Wirkstoff ist nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer, ACL-Hemmer) verbunden ist.“⁶ Der Beschluss ist am 28.02.2023 in Kraft getreten.

Maximale lipidsenkende Therapie

Trotz dieser klaren Beschlüsse des G-BAs oder gerade wegen der Vielzahl der Beschlüsse besteht bei vielen verordnenden Ärzten Unsicherheit über die Eskalation der lipidsenkenden Therapie, um die LDL-Zielwerte zu erreichen. Dabei stehen drei Fragen im Mittelpunkt:

1. Wie sieht eine maximale diätetische Lipidsenkung aus und wann ist sie ausgeschöpft?
2. Welche Statine in welcher Dosis müssen eingesetzt werden, um als maximale medikamentöse lipidsenkende Therapie anerkannt zu werden?
3. Welche anderen Lipidsenker müssen mit Statinen kombiniert werden?

Die Beantwortung dieser Fragen ist nicht explizit durch den G-BA-Beschluss vorgegeben und führt bei Regressfragen zu unterschiedlicher Bewertung durch verordnende Ärzte

1. Essen Sie mehrmals am Tag frisches Gemüse und Salat (insgesamt bis zu drei Portionen) sowie frisches Obst (bis zu zwei Portionen) und wählen möglichst ballaststoffreiche Sorten aus. Bei Gemüse sind das beispielsweise Kohlsorten wie Brokkoli, Blumen- und Rosenkohl, Rot-, Grün- und Weiß- oder Spitzkohl, Möhren, Fenchel, Zwiebeln, Paprika und Spinat. Auch Kartoffeln enthalten eine gute Portion Ballaststoffe. Bei den Obstsorten sind Äpfel, Birnen, Himbeeren und Ananas die ballaststoffreicheren Sorten.
2. Planen Sie regelmäßig Gerichte mit oder aus Hülsenfrüchten, also Soja und andere Bohnen, Linsen und Erbsen, ein.
3. Wählen Sie möglichst wenige Weißmehlprodukte aus und bevorzugen Vollkorn (z.B. Vollkornbrot, -toast, Müsli mit Haferflocken und Haferkleie und ohne Zuckerzusatz).
4. Geben Sie Pflanzenölen (Oliven-, Lein-, Walnuss und Rapsöl) den Vorzug vor Fetten tierischer Herkunft.
5. Reduzieren Sie sichtbares und verstecktes Fett, indem Sie fettärmere Käse- und Wurstsorten essen.
6. Bevorzugen Sie Nüsse aller Art und Mandeln (pur – ohne Zucker-, Schoko- oder Teigmantel und ungesalzen) als Snacks und naschen Süßigkeiten und Knabberereien nur als Kleinigkeiten, die Sie gezielt auswählen und für deren Genuss Sie sich Zeit nehmen.
7. Essen Sie nicht täglich Fleisch, Wurst u. a. tierische Lebensmittel oder wenn, dann in kleinen Portionen, damit verringern Sie die Aufnahme an Fett und gesättigten Fettsäuren.
8. Bevorzugen Sie gegebenenfalls fettarme tierische Lebensmittel wie z. B. fettarme Wurstsorten (Corned Beef, Aspik-Wurst, Nusschinken, Puten- und Rinderschinken, Kochvorderschinken, Geflügel-Mortadella u. a.) und fettarmes Fleisch (z. B. Geflügel, Kalb und Wild) sowie fettreduzierten Käse.
9. Essen Sie Frittiertes wie Nuggets, Pommes Frites, Kroketten, Berliner, Krapfen u. a. sowie Blätterteiggebäck und Croissants nur ausnahmsweise (auch wegen des möglichen Gehalts an Trans-Fettsäuren).
10. Planen Sie pro Woche ein bis zwei Portionen fettreichen Fisch ein (Makrele, Hering, Lachs, Sardinen, Thunfisch). Das klingt vielleicht paradox, aber hier ist das Fett günstig, weil es reich an wertvollen Omega-3-Fettsäuren ist.

Tab. 2: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. für Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterin (Quelle: Webseite der DGFF (Lipid-Liga) e.V. Im Internet: <https://www.lipid-liga.de/fuer-patienteninnen/>)

und Kostenträger. Daher versuchen die Autoren dieses Positionspapiers mittels Auslegung eine allgemeingültige Antwort zu geben, um Ärzten bei zukünftigen Verordnungen mehr Sicherheit zu bieten.

Wie sieht eine maximale diätetische Lipidsenkung aus und wann ist sie ausgeschöpft?

Zur Frage wie eine maximale diätetische Lipidsenkung aussieht und wann sie ausgeschöpft ist, gibt es keine Leitlinie. In den tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss zur AM-RL Anlage III Nr. 35b Alirocumab⁴ wird lediglich ausgeführt: Die Einhaltung einer fettarmen Diät wird vorausgesetzt.

Die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. gibt



Weitere Fortbildungen finden Sie unter www.ni-a.de/cme/



auf ihrer Homepage, die in Tab. 2 aufgeführten Empfehlungen. Diese sollten nach Meinung der Autoren vom behandelnden Arzt mit dem Patienten mindestens zweimal besprochen werden. Die Besprechung sollte vom Patienten gegengezeichnet und in den Unterlagen dokumentiert werden. Weitere Kontrollen dazu, was der Patient wirklich isst und ob er sich finanziell Vollkornbrot, Olivenöl oder Thunfisch überhaupt leisten kann, sind vom G-BA nicht vorgesehen.

Welche Statine in welcher Dosis müssen eingesetzt werden, um als maximale medikamentöse lipidsenkende Therapie anerkannt zu werden?

Im G-BA-Beschluss und den dazu publizierten tragenden Gründen von September 2018 wird von einer

zweckmäßigen Vergleichstherapie gesprochen.⁴ Die Kriterien dafür sind nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA wie folgt definiert:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Zu Punkt 4. wird weiter ausgeführt:

- Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Statine sind der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 zugeordnet.

Die Substanzklasse der Statine umfasst Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin,

% LDL-C Reduktion	Tagesdosis						
	Simvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Ezetimibe/Simvastatin
< 24	5mg	–	–	20mg	10mg	10mg	–
25 – 32	10mg	–	–	40mg	20mg	20mg	–
31 – 39	20mg	10mg	–	80mg	40mg	40mg	–
37 – 45	40mg	20mg	5mg	–	80mg	80mg	10/10mg
48 – 52	80mg	40mg	10mg	–	–	–	10/20mg
55 – 60	–	80mg	20mg	–	–	–	10/40mg
60 – 63	–	–	40mg	–	–	–	10/80mg

Tab. 3: Durchschnittliche relative Abnahme der LDL-Cholesterinkonzentration mit verschiedenen Statinen in äquivalenten Dosen (Quelle: [3])

Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. The American College of Cardiology/American Heart Association definierte 2013 in seinen Blood Cholesterol Guidelines eine lipidsenkende Therapie von hoher Intensität als die Gabe von Atorvastatin 40–80 mg oder Rosuvastatin 20–40 mg täglich, da nur diese Präparate und Dosen eine Cholesterinsenkung um mehr als 50 % erwarten lassen.³ Alle anderen in Tab. 3 angegebenen Dosierungen sind nicht als eine Therapie von hoher Intensität anzusehen.

Im G-BA-Beschluss ist weder das Statin noch die Dosis definiert, die einer maximalen medikamentösen lipidsenkenden Statintherapie entspricht. Nach Meinung der Autoren ist hier folgende Vorgehensweise sinnvoll:

- Um den Kriterien des G-BA-Beschlusses einer maximalen medikamentösen lipidsenkenden Therapie gerecht zu werden, sollten bei Patienten, die die LDL-C-Zielwerte bisher nicht erreichen, in einem klinisch sinnvollen Zeitraum auf die maximal verträgliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin eingestellt werden. Der Einsatz anderer Statine ist nicht zielführend, da sie im Allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als maximale medikamentöse, lipidsenkende Statintherapie anzusehen sind.
- Die Definition einer Statin-Intoleranz als „Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung“ wird vom G-BA als nachvollziehbar erachtet.⁷ Bei Patienten mit einer Statinunverträglichkeit ist auch die Mehrzahl der anderen Statine auszutesten. Ob alle sieben in Deutschland verfügbaren Statine ausgetestet

werden müssen, hängt von der Art der Unverträglichkeit ab und erfordert eine individuelle Testung. So kann sich bei einem Patienten mit schwerem Verlauf einer Statin-assoziierten Myopathie die weitere Testung aus medizinischen Gründen verbieten. Bei unspezifischen Beschwerden ohne begleitende CK-Erhöhung kann es sinnvoll sein, alle Statine in niedriger Dosis zu testen.^{8,9}

Welche anderen Lipidsenker müssen ausgeschöpft werden?

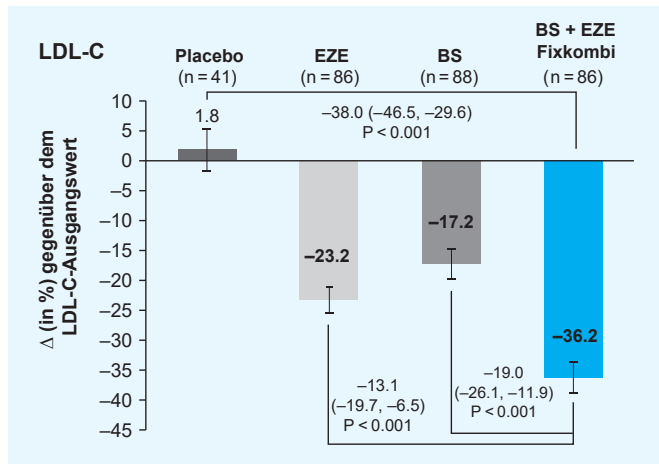
Als andere lipidsenkende Therapien kommen laut GBA-Beschluss Bezafibrat, Gemfibrozil und Fenofibrat (Fibrate), Colesevelam und Colestyramin (Anionenaustauscher, Fibrate, Ezetimib (Cholesterinresorptionshemmer) sowie die Bempedoinsäure (Inhibitor der Adenosin-triphosphat-Citrat-Lyase) infrage.

Der G-BA erachtet die vorliegende Evidenz für Fibrate und Anionenaustauscher in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte als limitiert. Zu den Fibraten steht schon in den publizierten tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss aus September 2018:

- Wobei Bezafibrat und Gemfibrozil explizit nicht mit einem Statin kombiniert werden sollen. Auch bei Fenofibrat besteht der Warnhinweis, dass das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung erhöht ist, wenn ein Fibrat zusammen mit Statinen gegeben wird.

Mit G-BA Beschluss der AM-RL Anlage III Nr. 35c Inclisiran wurde die Angabe „Fibrate“ nicht aufgenommen bzw. in Nummer 35a und 35b in der Spalte „Arzneimittel und sonstige Produkte“ gestrichen.⁵ Die Relevanz der Anionenaustauscher hat in den letzten Jahren stark abgenommen. Für Colesevelam und Colestyramin als Anionenaustauscher wurden bei der Höchst-

Abb. 1: Prozentuale Veränderung des LDL-Cholesterins im Vergleich zum Ausgangswert nach Woche 12 unter Ezetimib- und Bempedoinsäure-Monotherapie und der Kombination von Ezetimib und Bempedoinsäure als Fixkombination (Quelle: Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardiol 2020;27: 593–603.)



dosis von 24 g Cholestyramin oder 4,5 g Colesevelam eine Abnahme des LDL-C um 18 – 25 % beobachtet. In klinischen Studien haben Anionenaustauscher Ihren Effekt auf die Senkung des LDL-C und seiner klinischen Wirkung belegt. Diese Studie wurde jedoch durchgeführt, bevor viele der modernen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar waren, sodass randomisierte kontrollierte Studien zur Kombination der Statine Atorvastatin oder Rosuvastatin plus Ezetimib und Anionenaustauscher fehlen. Daher entspricht diese vom G-BA theoretisch diskutierte Vergleichstherapie nicht, wie gefordert, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Hinzu kommt, dass Colesevelam und Cholestyramin als Anionenaustauscher sich wegen ihrer Nebenwirkungen am Markt nicht durchgesetzt haben. Als sehr häufige Nebenwirkungen werden in der Fachinformation Flatulenz und Verstopfung und als häufige Nebenwirkungen Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Stuhlanomalien, Übelkeit und Bauchaufblähung genannt. Außerdem beeinflussen Anionenaustauscher die Resorption anderer Medikamente. So muss laut Fachinformation von Colesevelam bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Medikamenten, bei denen sich eine Blutspiegeländerung in klinisch signifikanter Weise auf ihre Sicherheit oder die Wirksamkeit auswirken könnte, der Arzt eine Überwachung der Serumspiegel oder Wirkungen in Erwägung ziehen. Nach Meinung der Autoren ist es daher nicht erforderlich, Anionenaustauscher als Ergänzung zu den Statinen auszuprobieren.

Die Kombination von Statinen mit Ezetimib macht auch nach Meinung der Autoren Sinn und ist ein konsequenter Schritt im Sinne der maximalen medika-

mentösen lipidsenkenden Therapie. Für die Patientenadhärenz stehen Kombinationspräparate sowohl für Atorvastatin als auch Rosuvastatin zur Verfügung. Die Studie IMPROVE-IT hatte gezeigt, dass eine intensive Cholesterinsenkung mit Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zur Behandlung mit Simvastatin alleine mit einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom verbunden ist.¹⁰

Seit November 2020 ist der Lipidsenker Bempedoinsäure auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei Bempedoinsäure handelt es sich um ein Prodrug, dessen aktive Form die Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase (ACL), ein Enzym

der Cholesterinbiosynthese, hemmt und darüber die Cholesterinbildung reduziert.^{11,12} Die Kombination von Statinen, Ezetimib und Bempedoinsäure ist ein weiterer Eskalationsschritt, der indiziert ist, wenn mit Statinen und Ezetimib der angestrebte Zielwert nicht erreicht werden kann. Die Kombination ist in Studien auf ihre Verträglichkeit und ihre synergistische LDL-Cholesterinsenkung untersucht (Abb. 1) und wird vom G-BA empfohlen.

Phytoesterole, Monacolin und roter Hefereis, Ballaststoffe, Sojaprotein, Policosanol und Berberin und n-3 ungesättigte Fettsäuren kommen als andere Lipidsenker nicht infrage, da sie als eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht im Rahmen der GKV erbringbar sind.

Diskussion

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen weiterhin die Todesursache Nummer eins in unserer Bevölkerung dar und der Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos jedes einzelnen Patienten kommt eine wichtige Aufgabe der behandelnden Ärzte zu. Häufig sind die Hausärzte die ersten, die diese Patientin erkennen und beraten müssen.

Abb. 2 zeigt einen sinnvollen und stringenten Algorithmus zur Senkung des LDL-Cholesterins, der über zwölf Monate ausgetestet werden sollte.

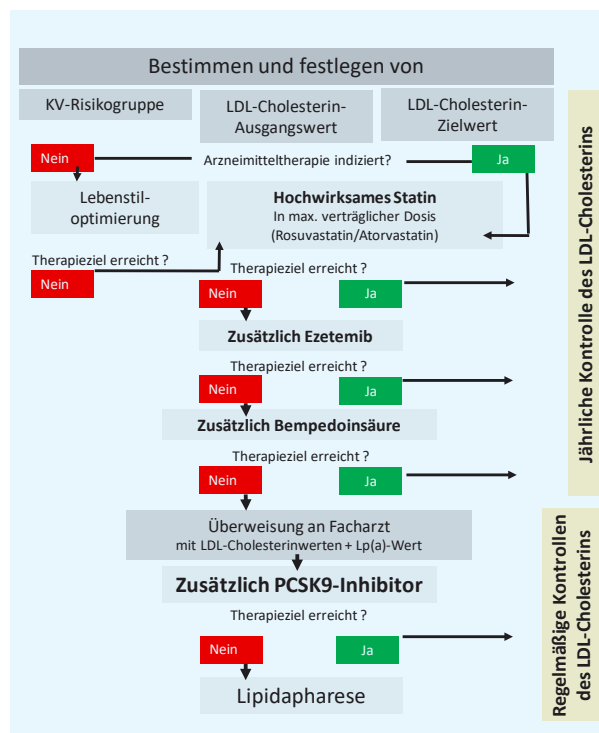


Abb. 2: Therapiefad zur Senkung des LDL-Cholesterins (Quelle: Lipid-AG Dortmund)

- Zu Beginn steht die Lebensstiloptimierung, die sehr individuell gestaltet werden kann.
- Im Mittelpunkt steht die Verordnung von potenten Statinen in maximal tolerierbarer Dosis. Eine Rückstufung auf weniger potente Statine macht bei fehlender Zielwerterreichung keinen Sinn.
- Bei fehlender Zielwerterreichung sollten Ezetimib und Bempedoinsäure und gegebenenfalls auch beide Substanzen zügig kombiniert werden.
- Ein Therapieversuch mit Fibraten und Anionenaustauschern ist wegen der fehlenden Datenlage zur Kombinationstherapie mit den meisten Statinen und dem Einfluss auf die Blutspiegel anderer Medikamente heute kein Standard und ist kein Teil der maximalen diätetischen und medikamentösen, lipidsenkenden Therapie.

Wenn unter dieser schrittweisen Eskalation der LDL-Cholesterin-senkenden Therapie die Zielwerte nicht erreicht werden, dann sollte man an die PCSK9-Hemmer denken. Diese müssen aber von entsprechenden Facharztgruppen initiiert und überwacht werden. Hier sind die Hausärzte nicht in der Pflicht, primär die Indikation zu stellen. So schreibt der G-BA hierzu:

„Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit PCSK9-Hemmern muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.“

Einleitung und Überwachung heißt, dass die Präparate nach Indikationsstellung auch von Hausärzten weiter verordnet werden dürfen.

So ist die Idee, die Kosten für die PCSK9-Inhibitoren erst zu erstatten, wenn alle anderen sinnvollen Vergleichstherapien ausgereizt sind, aus gesundheitsökonomischen Gründen nachvollziehbar und sinnvoll. Allerdings bedarf nach Meinung der Autoren die vom G-BA geforderte maximale diätetische und medikamentöse, lipidsenkende Therapie einer nachvollziehbaren und juristisch haltbaren Definition. Es muss für den verordnenden Arzt eine Verordnungssicherheit hergestellt werden, die ihm das Damo-

klesschwert eines möglichen Regresses nimmt. Leider erlauben die Ausführungen des G-BA-Beschlusses und die dazu publizierten tragenden Gründe seit 2016 einen großen Interpretationsspielraum, der viele Ärzte verunsichert und dazu führt, dass Hochrisikopatienten neue hochwirksame Medikamente trotz Indikation nicht verordnet werden.

Bei dieser Fortbildung handelt es sich um ein Positionspapier der

- Gefäßgesellschaft West (GGW), der
- Lipid-AG Dortmund und der
- Arbeitsgruppe konservative Medizin der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG).

Folgende Autorinnen und Autoren waren daran beteiligt:

Gefäßgesellschaft West (GGW):

Dr. med. Thomas Nowak
 Prof. Dr. med. Marko Aleksic
 Prof. Dr. med. Bruno Geier
 Dr. med. Burkhard Feidicker
 Dr. med. Volker Nolte

Lipid-AG Dortmund:

Dr. med. Matthias Stratmann
 Dr. med. Thomas Wetzel
 Dr. med. Iris Donati-Hirsch
 Dr. med. Prosper Rodewyk
 Dr. med. Christian Hoffmann
 Dr. med. Gereon Oliver Kostka
 Dr. med. Sandra Schulz

Arbeitsgruppe konservative Medizin der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG):

Prof. Dr. med. Marko Aleksic (Köln)
 Prof. Dr. med. Kai Balzer (Bonn)
 Dr. med. Hinrich Böhner (Dortmund)
 Prof. Dr. med. Bruno Geier (Moers)
 Dr. med. Ulrike Klemp (Essen)
 Prof. Dr. med. Knut Kröger (Krefeld)
 Dr. med. Siamak Pourhassan (Oberhausen)
 Dr. med. Philip Düppers (Zürich, Schweiz)
 PD Dr. med. habil. Peter Fellmer (Duisburg)
 Dr. med. Dominik Jost (Ravensburg)

1 SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal* 2021;42: 2439–2454.

2 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376: 1713 – 1722.

3 Stone NJ et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129 (suppl 2): S1–45.

- 4 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse: Alirocumab, vom 04.08.2016. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2676/2016-08-04_AM-RL-III_Alirocumab_BAnz.pdf (Stand: 30.10.2018)
- 5 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) vom 15. Juli 2021. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4922/2021-07-15_AM-RL-XII_Inclisiran_D-640_BAnz.pdf
- 6 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35a, Nummer 35b und Nummer 35c vom 15. Dezember 2022. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5774/2022-12-15_AM-RL-III_Nr35a-c-Bempedoinsaeure.pdf
- 7 Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alirocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5721/2019-05-02_AM-RL-XII_Alirocumab_D-409_TrG.pdf
- 8 Stroes ES et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–1022.
- 9 Laufs U et al. SAMS expert working group. Practical aspects in the management of statin-associated muscle symptoms (SAMS). *Atheroscler Suppl.* 2017;26: 45–55.
- 10 Giugliano RP et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2: 547–555.
- 11 Keaney JF. Bempedoic Acid and the Prevention of Cardiovascular Disease. *NEJM* 2023;388: 1427–1430.
- 12 Alexander JH. Benefits of Bempedoic Acid — Clearer Now. *NEJM* 2023;388: 1425–1426.

Finanzielle Interessen: Prof. Dr. med. Knut Kröger hat zu anderen Gelegenheiten Referententätigkeiten gegen Honorar für Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo und Pfizer geleistet. Dr. med. Matthias Stratmann hat zu anderen Gelegenheiten Referententätigkeiten gegen Honorar für Sanofi, Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis und AstraZeneca geleistet.

Nicht-finanzielle Interessen: Prof. Dr. med. Knut Kröger: Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG), Dr. med. Matthias Stratmann: Lipid-AG Dortmund

Der WPV. Verlag fühlt sich der Regeltreue verbunden. Dementsprechend stellen die datenschutzrechtlichen Bestimmungen, die Empfehlungen und Richtlinien der Bundesärztekammer sowie die Kodizes zur Transparenz und der Offenlegung von Interessenkonflikten den verbindlichen Standard bei der Organisation, der Durchführung und der Veröffentlichung von Fortbildungsmaßnahmen dar.



Fragen zur strukturierten Fortbildung „Maximale lipidsenkende Therapie – worauf man achten sollte“

Es ist immer nur **eine** Antwort richtig. Die Fragen können Sie online unter www.der-niedergelassene-arzt.de/cme direkt beantworten. Sie finden dort den gesamten CME-Artikel als PDF und den Fragebogen als Online-Formular. Nach Anmeldung und Eingabe Ihrer EFN-Nummer werden Ihre erreichten Fortbildungspunkte direkt an den Elektronischen Informativerteiler (EIV) der Bundesärztekammer weitergeleitet, siehe <https://www.eiv-fobi.de>. Anerkannt durch die Ärztekammer Nordrhein. Bei mind. 70 Prozent korrekt beantworteten Fragen ergeben sich **3** Anerkennungspunkte.

1. Zur Sekundärprävention der Atherosklerose sollten welche Risikofaktoren abgeklärt werden?

- Hyperlipidämie
- Diabetes mellitus
- Rauchen
- Adipositas
- alle Faktoren zusammen

2. In der Sekundärprävention der Atherosklerose kommt heute welchem Blutfettwert die größte Bedeutung zu?

- Gesamtcholesterin
- LDL-Cholesterin
- HDL-Cholesterin
- Quotient aus LDL- und HLD-Cholesterin
- Triglyceriden

3. Welche Maßnahme können das LDL-Cholesterin senken?

- Ernährung
- Sport
- Medikamente
- Gewichtsreduktion
- alle Maßnahmen zusammen

4. Zur Sekundärprävention soll das LDL-Cholesterin bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko auf welchen Wert gesenkt werden?

- < 100 mg/dl
- < 80 mg/dl
- < 70 mg/dl
- < 55 mg/dl
- < 30 mg/dl

5. Zur Sekundärprävention soll das LDL-Cholesterin bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko auf welchen Wert gesenkt werden?

- < 100 mg/dl
- < 80 mg/dl
- < 70 mg/dl
- < 55 mg/dl
- < 30 mg/dl

6. Welches sind die potentesten Medikamente zur Senkung des LDL-Cholesterins?

- Fibrate
- Statine
- Bempedoinsäure
- PCSK9-Inhibitoren
- Cholestyramin

7. Bevor die Kosten für eine PCSK9-Inhibitor-Therapie von den Versicherungen übernommen werden, sollen folgende Medikamente ausgetestet werden:

- Fibrate + Statine
- Statine
- Statine + Ezetemib
- Statine + Cholestyramin
- Statine + Ezetemib + Bempedoinsäure

8. Welche Aussage zur Verordnung von LDL-Cholesterin-senkenden Medikamenten stimmt?

- Es müssen immer alle Statine ausgetestet werden, bevor PCSK9-Inhibitoren verordnet werden dürfen.
- Statine sollte frühzeitig mit Ezetemib + Bempedoinsäure kombiniert werden, um eine effektive Wirkung bei geringen Nebenwirkungen zu erreichen.
- Neben den Statinen müssen immer auch die Fibrate ausgetestet werden.
- Neben den Statinen muss immer auch Cholestyramin ausgetestet werden.
- Zur Steigerung der Wirkung sollten Statine kombiniert werden.

9. Welche Aussage zur Verordnung von PCSK9-Inhibitoren stimmt?

- Sie dürfen nur von Fachärzten verordnet werden.
- Sie dürfen nur nach schriftlicher Genehmigung durch die Versicherungen verordnet werden.
- Sie dürfen von Kardiologen, Nephrologen, Endokrinologen, Diabetologen, Angiologen und durch Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen indiziert werden.
- Nach Einleitung kann die Weiterverordnung und Überwachung durch den Hausarzt erfolgen.
- Die letzten beiden Antworten stimmen.

10. Welche Aussage zur Bempedoinsäure stimmt?

- Sie ersetzt bei vielen Patienten das Statin.
- Sie darf nur nach schriftlicher Genehmigung durch die Versicherungen verordnet werden.
- Sie ist eine sinnvolle Ergänzung zu den Statinen und dem Ezetemib, um die Zielwerte zu erreichen.
- Die Bempedoinsäure muss auch subkutan appliziert werden.
- Die letzten beiden Antworten stimmen.